

• MIKIMOTO PHARMACEUT CO LTD

Intl. class: A61K-035/78

JP 08012586

Title: ANTIPLASMIN AGENT

Application: JP15129894 19940701 [1994JP-0151298]

Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject medicine containing one or more of extracts of Saraca indica, Pnica granatum Mimusops elengi, Eugenia jambolana and Terminalia chebula with a solvent, having high antiplasmin effect, effectively acting on inflammations, being mixed with cosmetics and dentifrice

CONSTITUTION: At least one extract of bark, leaf, etc., of Saraca indica, Pnica granatum Mimusops elengi, Eugenia jambolana and Terminalia chebula with a solvent is used as an active ingredient, mixed with a liquid oil such as squalene and jojoba oil, a solid oil such as beeswax and cetyl alcohol, a surfactant such as polyoxyethylene sorbitan monostearate and a humectant such as glycerol and pharmaceutically manufactured to give the objective antiplasmin having high antiplasmin effect, effectively acting on inflammations, being mixed with cosmetics to suppress inflammations in exposure to ultraviolet light and being blended with dentifrice to suppress inflammations of periodontitis and preventing periodontitis, etc.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

Inventor(s):

SHIMOMURA KENJI

Other fields:

Pub. N° *JP 08012586 A 19960116 [JP08012586]*

Applicant *MIKIMOTO PHARMACEUT CO LTD*

Additional IPC *A61K-035/78 A61K-035/78 A61K-035/78 A61K-007/48*

ICA *A61K-007/26*

This Page Blank (USP:10)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-12586

(43)公開日 平成6年(1994)1月16日

(51)Int.Cl.

A 61 K 35/78

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

AED C 8217-4C

ABE J 8217-4C

ACK

ADA

7/48

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平6-151298

(71)出願人 000166959

御木本製薬株式会社

三重県伊勢市黒瀬町1425番地

(72)発明者 下村 健次

三重県伊勢市船江3-16-32

(74)代理人 弁理士 藤本 博光 (外1名)

(22)出願日

平成6年(1994)7月1日

(54)【発明の名称】 抗プラスミン剤

(57)【要約】

【構成】 サラカインディカ、ザクロ、ミサキノハナ、
ジャンボラン、訶子の溶媒抽出物の群より選んだ少なく
とも1種を含む抗プラスミン剤。

【効果】 本抗プラスミン剤を配合した化粧料は、紫外
線をあびた時の炎症抑制効果が大きい。又歯みがきに配
合すると歯周炎の炎症抑制、予防に効果が大きい。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 サラカインディカ、ザクロ、ミサキノハナ、ジャンボラン、及び諺子の溶媒抽出物の群より選んだ少なくとも1種を含む抗プラスミン剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗プラスミン作用が高く、炎症に有効に働く抗プラスミン剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ジャンボランはムラサキフトモモとも呼ばれ、フトモモ科の植物で学名をユウゲニア ジャンボラナ (*Eugenia jambolana*) といい、ネパールやインドでごく普通に見られる高木で、灰色のなめらかな樹皮をした常緑樹である。ジャンボランの実からは果実酒を作る。これに関しては特開平5-155750号公報には化粧料への利用が計られている。

【0003】 ミサキノハナは学名をミムソップス エレンギ (*Mimusops elengi*) といい、インドからネパールのタライ地方に産するアカテツ科の常緑の小高木で、庭木としてもよく植えられている。樹皮は暗灰色で亀裂があり、葉は橢円形～長橢円形で花は腋性で単性、または束性で小さく、淡黄色で星形をしており、香りがよい。薬品的な利用としては、樹皮は収斂性で強壮剤となり、また熱にも処方される。葉は蛇に咬まれたときの治療にも使われる。熟した果実の果肉は収斂性があり、慢性下痢の治療に使われる。種子は打撲傷に使われ、地方によつては小児の便秘時の浣腸に用いられる。また、特開平5-124952号公報では、化粧料への利用が計られている。

【0004】 サラカインディカはそのまま学名 (*Saraca indica*) であり、マメ科の植物で、通称ムユウジュと呼ばれる。ムユウジュは常緑の高木でふつう4～8mぐらいになりまれに20mを越すものもある。樹皮は厚く灰赤褐色で葉は羽状複葉をなす。分布は中央～東部ヒマラヤ山麓、ベンガル東部、インド半島西部インド北部に分布し一部では栽培されている。この植物は医薬品として利用され、葉は腹痛の薬として、樹皮は生理過多の治療に止血剤として、また煎じて痔の治療にも利用されている原料である。特開平5-320035号公報では、化粧品への利用が計られている。

【0005】 諺子はシクンシ科の植物で学名をテルミナリア チエブラ (*Terminalia chebula*) と云う、通称ミロバランノキの成熟果実を乾燥したものである。ミロバランノキはインド、ビルマの原産で中国の雲南、広東、広西、チベットなどに生え、栽培されている落葉大高木である。この成熟果実の乾燥品を諺子と称し煎じて止瀉、止血、鎮咳薬として用いられており、日本でも入手は容易である。類似の植物にセイタカミロバラン学名、テルミナリア バレリカ (*Terminalia bellerica*) がある。特開平5-331041号公報では、化粧品への利

用が計られている。

【0006】 ザクロはザクロ科のザクロで、学名をブニカ グラナトウム (*Punica granatum*) という。ザクロは小アジア地方の原産で日本には平安時代より薬用または鑑賞用として栽培されてきた落葉高木である。用途として寄生虫駆除、うがい薬として利用されている。諺子と同様特開平5-331041号公報では、化粧品への利用が計られている。

【0007】 一方、プラスミンは血中に存在する蛋白分解酵素の一つである。血中にある前駆体のプラスミノーゲンが、プラスミノーゲンアクチベータという酵素によって切断されてプラスミンになる。プラスミンの重要な生理作用は血栓溶解である。血栓の成分であるフィブリン（線維素）に対して、血中のプラスミノーゲンアクチベータは親和性があり、フィブリン塊中（血栓）のプラスミノーゲンに作用してプラスミンへと活性化する。その結果、フィブリン塊中にできたプラスミンが塊の内部から血栓を溶解する。

【0008】 血中にはプラスミンの活性を阻害する物質が数種類あり、血中に出了したプラスミンは急速に失活し、フィブリン以外の非特異的な蛋白分解が抑さえられている。プラスミンは失活しやすく、血栓症の治療に直接用いることはできないが、プラスミノーゲン・アクチベータ（ウロキナーゼ、ティッシュ・プラスミノーゲン・アクチベータ（TPA）など）を投与することが試みられている。

【0009】 プロテアーゼの1つであるプラスミンは前記の如く、血液凝固過程で形成されたフィブリンを溶解する作用を持つが、プラスミンのこの作用に拮抗する因子が抗プラスミン因子（プラスミン・インヒビター）であり、その製剤を抗プラスミン剤という。すでにトラネキサム酸（t-AMCHA）やε-アミノカプロン酸（EACA）が、化学合成されたプラスミン・インヒビターとして知られており、歯みがきなどに出血防止効果を期待して配合されている。

【0010】 プラスミンは、プラスミンのもつクリングル構造のリジン結合部位 (Lysine Binding Site : LBS) で血栓に結合して、効率的にフィブリンを分解する。この作用を t-AMCHA や EACA が LBS に結合して立体障害を起こし、プラスミンのフィブリン分解を阻害する。ヒトの血中には α_2 プラスミン・インヒビターという天然のプラスミン・インヒビターが存在し、生成されたプラスミンに働き、急速に失活させ、その作用を抑えている。但し α_2 プラスミン・インヒビターは LBS に結合すると共に、プラスミン活性中心に対する阻害作用を持つ。この天然のインヒビターと同様の操作を持つ化合物の研究開発が活発に行われており、本発明もその1つである。

【0011】 また抗プラスミン剤はガン転移防止にも、応用の可能性があるとされている。ガン細胞は転移する

際、プラスミンを生産して周囲の組織を溶かし、浸潤、さらに飛び火していくとされている。そのためプラスミン・インヒビターでガンの転移を抑えられるのではと期待されている。

【0012】皮膚に紫外線UVBを最少紅斑量の2倍の量を照射すると紅斑と浮腫ができる。このUV炎症反応にヒスタミン、セロトニン、プロスタグランジンE₂、F₂αキニンなどがケミカル・メディエーターとして関与すると報告されている。

【0013】また、UV照射後にウサギ皮膚組織中のプラスミン活性が亢進すること、プラスミン活性が皮膚の腫脹の程度とよく平行して変動すること、及び抗プラスミン剤であるトラネキサム酸の投与により皮膚の腫脹が激しく抑制されることなどが知られている。したがってこの抗プラスミン剤もUV炎症反応における重要なケミカル・メディエーターの一つである。また、この作用は歯磨きとしての用途、止血剤としての用途も勿論ある。

【0014】一方、医薬品、歯磨き、化粧料の原料として使用でき抗プラスミン作用のある物質としては種々の物質が知られているが、合成品は、長期間人間の肌に適応した場合の安全性の保証がなく、使用が制限されつつある。一方、天然物では抗プラスミン作用が弱いものが多い。しかし人の肌に対する安全性の面から天然物で、多年、人が食したりして、安全性の面で保証されており、しかも抗プラスミン作用が強いものが要求されていた。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、皮膚に適用して安全であると共に、抗プラスミン作用が大きい抗プラスミン剤を提供することである。

【0016】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の課題を解決するため、すでに年にわたりて食用に供され、人体に対する安全性が確認されている植物をスクリーニングして調べ、抗プラスミン剤として利用価値のあるものを検討した。その結果、サラカインディカ、ザクロ、ミサキノハナ、ジャンボラン、訶子が非常に抗プラスミン剤原料として、或いは医薬部外品としての有効性を有することを見出した。

【0017】すなわち、本発明は、サラカインディカ、ザクロ、ミサキノハナ、ジャンボラン、訶子の溶媒抽出物を含む抗プラスミン剤である。

【0018】サラカインディカ、ザクロ、ミサキノハナ、ジャンボラン、訶子の利用方法としては、水或いは親水性有機溶媒例えば、エタノール、メタノール、アセトン等で抽出する。しかしながら、抗プラスミン剤原料の抽出であるから、水或いはエタノール或いはこれの混合溶媒での抽出が好ましいのは当然である。

【0019】また、場合によっては、グリセリン、1,3ブチレングリコール、プロピレングリコール等の多価

アルコール又は多価アルコールと水の混液も抽出に利用できる。またさらにこの溶媒抽出液を凍結乾燥して粉体として利用することも利用方法によっては有効である

【0020】この物質を他の化粧品、医薬品原料例えばスクワラン、ホホバ油等の液状油、ミツロウ、セチルアルコール等の固体油、各種の活性剤、グリセリン、1,3ブチレングリコール等の保湿剤や各種薬剤等を添加してさまざまな剤形の抗プラスミン剤を調製することができる。例えばローション、クリーム、乳液、パック等で目的に応じて利用形態を考えればよい。

【0021】

【実施例】以下に実際の利用方法である実施例を記載するが、本発明はこの実施例によって何等限定されるものではない。本発明で使用したサラカインディカ、ザクロ、ミサキノハナ、ジャンボラン、訶子の抽出物の製造例を次に示す。

【0022】(製造例1) ジャンボランの樹皮(乾燥品)を10gにメタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバポレートし凍結乾燥した。

【0023】(製造例2) ジャンボランの樹皮(乾燥品)を10gに50%メタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバポレートし凍結乾燥した。

【0024】(製造例3) ジャンボランの樹皮(乾燥品)を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後濾過後凍結乾燥した。

【0025】(製造例4) ミサキノハナの葉(乾燥品)を10gに50%メタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバポレートし凍結乾燥した。

【0026】(製造例5) ミサキノハナの葉(乾燥品)を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後濾過後凍結乾燥した。

【0027】(製造例6) ミサキノハナの樹皮(乾燥品)を10gにメタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバポレートし凍結乾燥した。

【0028】(製造例7) ミサキノハナの樹皮(乾燥品)を10gに50%エタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバポレートし凍結乾燥した。

【0029】(製造例8) ミサキノハナの樹皮(乾燥品)を10gに50%メタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバポレートし凍結乾燥した。

【0030】(製造例9) ミサキノハナの樹皮(乾燥品)を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後濾過後凍結乾燥した。

【0031】(製造例10) サラカインディカの樹皮

(乾燥品)を10gにメタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバボレートし凍結乾燥した。

【0032】(製造例11) サラカインディカの樹皮(乾燥品)を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後濾過後凍結乾燥した。

【0033】(製造例12) 詞子(乾燥品)を10gにメタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバボレートし凍結乾燥した。

【0034】(製造例13) 詞子(乾燥品)を10gに50%メタノールを300mlを加え時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバボレートし凍結乾燥した。

【0035】(製造例14) 詞子(乾燥品)を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷し
(実施例1) ローション

オリーブ油	0.5
製造例1の抽出物	0.5
ポリオキシエチレン(20E.O.) ソルビタンモノステアレート	2.0
ポリオキシエチレン(60E.O.) 硬化ヒマシ油	2.0
エタノール	30.0
1. 0%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液	5.0
精製水	60.0

【0041】

(実施例2) 軟膏

マクロゴール4000	49.8
マクロゴール400	49.8
製造例2の抽出物	0.4

【0042】(実施例3) 実施例3は実施例1の製造例1の抽出物を製造例3の抽出物に変え作成したもの

【0043】(実施例4) 実施例4は実施例2の製造例2の抽出物を製造例4の抽出物に変え作成したもの

【0044】(実施例5) 実施例5は実施例1の製造例1の抽出物を製造例5の抽出物に変え作成したもの

【0045】(実施例6) 実施例6は実施例2の製造例2の抽出物を製造例6の抽出物に変え作成したもの

【0046】(実施例7) 実施例7は実施例1の製造例1の抽出物を製造例7の抽出物に変え作成したもの

【0047】(実施例8) 実施例8は実施例2の製造例2の抽出物を製造例8の抽出物に変え作成したもの

【0048】(実施例9) 実施例9は実施例1の製造例1の抽出物を製造例9の抽出物に変え作成したもの

【0049】(実施例10) 実施例10は実施例2の製造例2の抽出物を製造例10の抽出物に変え作成したもの

【0050】(実施例11) 実施例11は実施例1の製造例1の抽出物を製造例11の抽出物に変え作成したもの

【0051】(実施例12) 実施例12は実施例2の製造例2の抽出物を製造例12の抽出物に変え作成したもの

た後濾過後凍結乾燥した。

【0036】(製造例15) 石榴根皮(乾燥品)を10gにメタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバボレートし凍結乾燥した。

【0037】(製造例16) 石榴根皮(乾燥品)を10gに50%メタノールを300mlを加え時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバボレートし凍結乾燥した。

【0038】(製造例17) 石榴根皮(乾燥品)を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後濾過後凍結乾燥した。

【0039】(製造例18) 石榴実皮(乾燥品)を10gにエタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを濾過後エバボレートし凍結乾燥した。

【0040】

マクロゴール4000	49.8
マクロゴール400	49.8
製造例2の抽出物	0.4

の

【0052】(実施例13) 実施例13は実施例1の製造例1の抽出物を製造例13の抽出物に変え作成したもの

【0053】(実施例14) 実施例14は実施例2の製造例2の抽出物を製造例14の抽出物に変え作成したもの

【0054】(実施例15) 実施例15は実施例1の製造例1の抽出物を製造例15の抽出物に変え作成したもの

【0055】(実施例16) 実施例16は実施例2の製造例2の抽出物を製造例16の抽出物に変え作成したもの

【0056】(実施例17) 実施例17は実施例1の製造例1の抽出物を製造例17の抽出物に変え作成したもの

【0057】(実施例18) 実施例18は実施例2の製造例2の抽出物を製造例18の抽出物に変え作成したもの

【0058】(抗プラスミン試験)

試験方法

9cmシャーレにプラスミノーゲン除去フィブリノーゲン

タイプ2-0. 6%水溶液4mlを入れ、pH7.4の0.1Mリン酸緩衝液4mlを加えて攪拌し、トロンビン(10単位/ml)0.1ml滴下し、ゆっくりと混和し、30分放置した。トロンビンを加えることによってフィブリノーゲンがフィブリンに変化し、ゲルを形成する。検体0.1mlとプラスミン溶液(10単位/ml)0.1

ml混合した液を30μlをシャーレのゲル上に乗せた後、37℃で2時間放置した。そしてフィブリングルの溶解した面積を測定した。検体の替わりに水を用いて同様な実験を行い、次のような式でプラスミン活性の阻害率を求めた。

【数1】

$$\text{阻害率} = \frac{\{\text{対照の溶解した面積(2)} - \text{検体の溶解した面積(1)}\} \times 100}{\text{対照の溶解した面積(2)}}$$

陽性対照としてトラネキサム酸、εアミノカプロン酸を試験したところ、50%阻害濃度はトラネキサム酸が3.0mg/ml、εアミノカプロン酸4.0mg/mlであった。検体1mg/mlの場合と、検体0.2mg/mlの場合につい

て、各製造例の検体についての阻害率を表1に示す。

【0059】

【表1】

阻害率

検体の濃度	1 mg/ml	0.2mg/ml	検体の濃度	1 mg/ml	0.2mg/ml
製造例1	100%	40%	製造例10	100%	71%
製造例2	100%	44%	製造例11	100%	55%
製造例3	100%	36%	製造例12	88%	72%
製造例4	100%	23%	製造例13	84%	76%
製造例5	100%	38%	製造例14	88%	68%
製造例6	87%	15%	製造例15	70%	59%
製造例7	100%	40%	製造例16	93%	72%
製造例8	100%	35%	製造例17	85%	70%
製造例9	96%	45%	製造例18	96%	67%

【0060】(使用テスト)女性6名づつの顔面を左右に分け、一方を実施例、もう一方を比較例として毎日、1回以上使用してもらって、3月後、アンケートした。なお、比較例は実施例より製造例の各種の抽出物を水にかえたものである。

(比較例1, 2) なお、54名を9班にわけ、下記の試料を使って実験した。実験No.と使用した試料を表2に示す。紫外線照射後の皮膚の炎症の紅斑についての抑制の度合について下記の判定基準により評価をしてもらった。その合計点を表3に示す。

【0061】判定基準は以下のようにアンケートの結果をまとめたのが以下の表2である。

実施例の方が非常によい	3
実施例の方がかなりよい	2
実施例の方がややよい	1
差がない	0
比較例の方がややよい	-1
比較例の方がかなりよい	-2

比較例の方が非常によい

【0062】

【表2】

-3

実験No.	使った試料	
1	実施例1、2	比較例1、2
2	実施例3、4	比較例1、2
3	実施例5、6	比較例1、2
4	実施例7、8	比較例1、2
5	実施例9、10	比較例1、2
6	実施例11、12	比較例1、2
7	実施例13、14	比較例1、2
8	実施例15、16	比較例1、2
9	実施例17、18	比較例1、2

【0063】

【表3】

実験No.	評点の合計
実験 No. 1	12
実験 No. 2	11
実験 No. 3	13
実験 No. 4	11
実験 No. 5	12
実験 No. 6	10
実験 No. 7	13
実験 No. 8	11
実験 No. 9	12

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁶

// A 6 1 K 7/26

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所